

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

---

**CAPLUS Answer Number 13 - © 1999 ACS****Title**

Benzimidazole derivatives for the treatment of intestinal disorders

**Patent Assignee**

Aktiebolag Haessle, Swed.

**Publication Source**

Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 10 pp.

**Identifier-CODEN**

JKXXAF

**Patent Information**

| PATENT NO.  | KIND | DATE     | APPLICATION NO. | DATE     |
|-------------|------|----------|-----------------|----------|
| JP 61205211 | A2   | 19860911 | JP 1986-42060   | 19860228 |
| EP 197013   | A1   | 19861008 | EP 1986-850050  | 19860217 |

R: AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

**Priority Application Information**

SE 1985-996 19850301

**Abstract**

5,6-Dimethyl-2-[[[(4-phenoxy-5-ethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole (I) and its analogs are effective in treating intestinal disorders. The pharmacol. activity of omeprazole for the treatment of diarrhea was demonstrated. A method for the conversion of 5,6-dimethyl-2-[[[(4-phenoxy-5-ethyl-2-pyridinyl)methyl]thio]-1H-benzimidazole to I was described.

**International Patent Classification****International Patent Classification, Main**

A61K031-44

**International Patent Classification, Secondary**

A61K031-44

**Graphic****Document Type**

Patent

**Language**

Japanese

**Accession Number**

1987:43997

**Reference Number**

106:43997

---

**IFIPAT Answer Number 2 - © 1999 IFI****Title**

INJECTION AND INJECTION KIT CONTAINING OMEPRAZOLE AND ITS ANALOGS

INF Higo, Takashi, Ikeda, JP

Nakanishi, Shigeo, Neyagawa, JP

Shibata, Toshiyuki, Nakatsu, JP

Tominaga, Tetsuo, Itami, JP

Yamanaka, Iwao, Osaka, JP

**Inventor Name**

Higo Takashi (JP); Nakanishi Shigeo (JP); Shibata Toshiyuki (JP); Tominaga Tetsuo (JP);

Yamanaka Iwao (JP)

PAF Astra Aktiebolag, Sodertalje, SE

**Patent Assignee**

Astra AB SE (5880)

**Examiner Name**

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭61-205211

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 31/44

識別記号  
ACR  
AED

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和61年(1986)9月11日

※ 審査請求 未請求 発明の数 1 (全10頁)

⑮ 発明の名称 腸疾患の治療法

⑯ 特 願 昭61-42060

⑰ 出 願 昭61(1986)2月28日

優先権主張 ⑱ 1985年3月1日 ⑲ スウェーデン(SE) ⑳ 8500996-7

㉑ 発 明 者 アーネ・エロフ・ブレ スウェーデン国エス-415 06イヨーテボルイ、アンデル  
ンドストリヨーム スマツツソンスガタン13ペー

㉒ 発 明 者 ベル・レンナート・リ スウェーデン国エス-436 00アスキム、クナツベハル64  
ンドベルイ

㉓ 発 明 者 ギュンネル・エリザベ スウェーデン国エス-417 12イヨーテボルイ、エーケト  
ート・スンデン レガタン24アー

㉔ 出 願 人 アクチエボラゲット・ スウェーデン国エス-431 83ミヨルンダール(番地な  
ヘツスレ し)

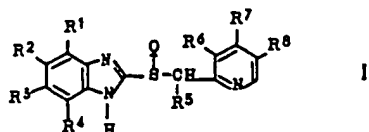
㉕ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名  
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 腸疾患の治療法

2. 特許請求の範囲

1) 腸炎症疾患の患者にある量の次の式 I



(式中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は同一であるかまたは異なつていて、それらは水素、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基、ハロゲン(例えば F、Cl、Br、I)、-OP<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-COR<sup>9</sup>(R<sup>9</sup> は 1～6 個の炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキル、場合によりハロゲン、メチルまたはメトキシにより置換された 10 個までの炭素原子を有するアリールあるいは 1～2 個の炭素原子を有するアルコキシであ

る)であるかあるいは隣接基 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> はベンズイミダゾール環中の隣接炭素原子と一緒になつて R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> から選択される 0～3 個のヘテロ原子を含有する 5 員または 6 員環を形成しかつこれらの環はベンズイミダゾール環に直接結合する 1 個または 2 個のオキシ基(-O-)を包含して飽和されていてもよいしあるいは不飽和であつてもよく、そして R<sup>5</sup> は水素であり、R<sup>6</sup> および R<sup>8</sup> は同一であるかまたは異なつていて、それらは水素、メチルまたはエチルであり、R<sup>7</sup> は水素、メチル、メトキシ、エトキシまたはアリールオキシ(ここでアリールは場合により、1～6 個の炭素原子を有するアルキルにより置換された 10 個までの炭素原子を有する)であるが、但し a) R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> のうちの 1 個以上が水素でありそして R<sup>7</sup> がアリールオキシ以外であ

る場合には  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  のうちの少なくとも2個は水素であり、

b)  $R^7$  がメトキシまたはエトキシでありそして  $R^6$  および  $R^8$  が水素である場合には  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は  $OH$ 、 $NO_2$  あるいは5員または6員環以外であり、

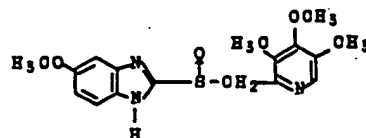
c)  $R^7$  がアリールオキシである場合には  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は  $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-OO-$ アリール、 $-OOOCH_3$ 、 $-OOOCH_2CH_3$  あるいは5員または6員環であることはできなく、

d)  $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうちの1個以上が水素でありそして  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  のうちの1個が  $OF_3$  である場合には  $R^7$  はエトキシ以外であり、

e)  $R^7$  がメトキシであり、 $R^6$  および  $R^8$  が水素でありそして  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  のうちの1個が  $OF_3$  である場合には  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  およ

び  $R^4$  のうちのその他は水素でなければならない)で表される化合物またはその製薬的に許容しうる塩を投与することからなる腸炎症疾患の治療法。

2) 一般式Iで表される化合物が



またはその製薬的に許容しうる塩である前記特許請求の範囲第1項記載の方法。

3) 治療する疾患が下痢であることを特徴とする前記特許請求の範囲第1項記載の方法。

### 3. 発明の詳細な説明

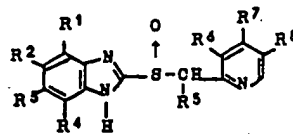
本発明は腸疾患、特に炎症性腸疾患の治療法に関する。

腸疾患は人類にとって重大な問題である。腸疾患の例としては例えばコレラ、パラチフス、

旅行者の下痢 (tourist diarrhoea)、トキシン生起の下痢、潰瘍性大腸炎および局所性回腸炎を挙げることができる。いくつかの細菌性下痢では抗生物質または化学療法薬が有効でありうるが、しかしすべて重症の場合には流体および電解質損失の処置が最も重要な治療原則である。腸固有運動性を阻害する剤による症状の治療価値は通常限定されたものである。

現在、下痢患者の水および塩分損失は電解質溶液を経口的および/または静脈内に投与することによつて抑制されうる。胃腸粘膜を横切つて水およびイオン (例えば  $Na^+$  および  $K^+$ ) の輸送を妨害する薬物は、この型の疾患の特に初期の段階における治療では重大な流体障害を防止する上で非常に価値がある。

本発明によれば次の一般式I



(式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は同一であるかまたは異なつていて、それらは水素、1~6個の炭素原子を有するアルキル基、1~6個の炭素原子を有するアルコキシ基、ハロゲン (例えば F、Cl、Br、I)、 $-OF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OOR^9$  ( $R^9$  は1~6個の炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキル、場合によりハロゲン、メチルまたはメトキシにより置換された10個までの炭素原子を有するアリールあるいは1~2個の炭素原子を有するアルコキシである)であるかあるいは炭素基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はベンズイミダゾール環中の炭素原子と一緒になつてHおよび0から選択される0~3個のヘテロ原子を含む5員または6員環を形成しかつこれらの

環はベンズイミダゾール環に直接結合する1個または2個のオキシ基( $\text{-O-}$ )を包含して飽和されていてもよいしあるいは不飽和であつてもよく、そして $\text{R}^5$ は水素であり、 $\text{R}^6$ および $\text{R}^8$ は同一であるかまたは異なつていて、それらは水素、メチルまたはエチルであり、 $\text{R}^7$ は水素、メチル、メトキシ、エトキシまたはアリールオキシ(ここでアリールは場合により1~6個の炭素原子を有するアルキルにより置換された10個までの炭素原子を有する)であるが、但し

- a)  $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ のうちの1個以上が水素でありそして $\text{R}^7$ がアリールオキシ以外である場合には $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ のうちの少なくとも2個は水素であり、
- b)  $\text{R}^7$ がメトキシまたはエトキシでありそして $\text{R}^6$ および $\text{R}^8$ が水素である場合には $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は $\text{OH}$ 、 $\text{NO}_2$ あるいは5員または6員環

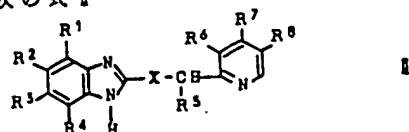
以外であり、

- c)  $\text{R}^7$ がアリールオキシである場合には $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は $\text{-OH}$ 、 $\text{-NO}_2$ 、 $\text{-CO-}$ アリール、 $\text{-OOCCH}_3$ 、 $\text{-OOCOC}_2\text{H}_5$ あるいは5員または6員環であることはできなく、
- d)  $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ のうちの1個以上が水素でありそして $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ のうちの1個が $\text{OP}_3$ である場合には $\text{R}^7$ はエトキシ以外であり、
- e)  $\text{R}^7$ がメトキシであり $\text{R}^6$ および $\text{R}^8$ が水素でありそして $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ のうちの1個が $\text{OP}_3$ である場合には、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ のうちのその他は水素でなければならない)で表わされる化合物またはその製薬的に許容しうる塩は腸疾患の治療法において有用であるといふことが見出された。

一般式Iを有する置換ベンズイミダゾールの

いくつかは例えばヨーロッパ特許出願公開A1-5129号明細書(EP-A1-5129)に記載されている。その他はベルギー特許第898880号、ヨーロッパ特許公開第80602号、米国特許第4182766号および第4045563号、ヨーロッパ特許公開第130729号、西独特許第3415971号およびスウェーデン特許第416649号の各明細書に記載されている。式中 $\text{R}^7$ が芳香族環を含む基である式Iの化合物はスウェーデン特許出願第8404065-8号明細書に開示されているが、その明細書はまだ公開されていない。上記化合物は以下の方法のうちの一つに従つて製造される。

a) 次の式II



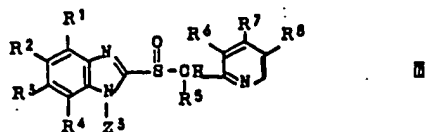
(式中Xは8でありそして $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ は前述の定義を有する)の化合物を酸化して式Iの化合物を得る。

この酸化は硝酸、過酸化水素、過酸、過エステル、オゾン、四酸化二窒素、ヨードベンゼン、N-ハロスクシンイミド、1-クロロベンゾトリアゾール、t-ブチルハイポクロライト、ジアザビスクロ-[2,2,2]-オクタン臭素錯体、メタ過炭酸ナトリウム、二酸化セレン、二酸化マンガン、クロム酸、セリックアンモニウムナイトレート、臭素、塩素およびスルフルクロライドからなる群より選択される酸化剤を使用することによつて実施できる。通常この酸化は酸化されるべき化合物に対して酸化剤がいくらか過剰に存在する溶媒中で行われる。

またこの酸化は酸化酵素を使用することにより酵素的あるいは適当な微生物を使用するこ

とにより微生物学的に実施してもよい。

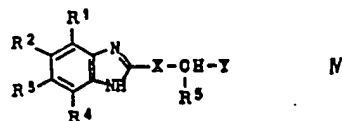
b) 次の式Ⅲ



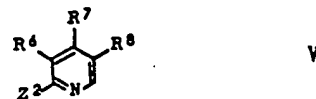
(式中  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  および  $R^8$  は前述の定義を有しそして  $Z^3$  は適当な N-保護基例えばアルカノイル、カルボアルコキシおよびトリメチルシリルである) の化合物を加水分解して式Ⅰの化合物を生成させる。

$Z^3$  におけるアルカノイル基は 1~6 個の炭素原子を有することができ、そしてカルボアルコキシ基は 2~6 個の炭素原子を有することができる。加水分解はアルカリ性溶液中で実施する。

c) 次の式Ⅳ



(式中  $R^1, R^2, R^3, R^4$  および  $R^5$  は前述の定義を有し、 $X$  は -S- または -SO- でありそして  $Y$  は K、Na または Li である) で表わされる化合物を次の式Ⅴ



(式中  $R^6, R^7$  および  $R^8$  は前述の定義を有しそして  $Z^2$  はハロゲン例えば Cl または Br である) で表される化合物と反応させ、その後得られた化合物を、式中  $X$  が -S- である場合には酸化して式Ⅰの化合物を得る。

式Ⅰの目的生成物は遊離塩基として得られる。

以下の実施例によりその製法をさらに説明する。

実施例 1 a 方法

5,6-ジメチル-2-[[[4-フェノキシ-5-エチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールの製造

-2℃の温度を維持しながら  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50ml) 中における 5,6-ジメチル-2-[[[4-フェノキシ-5-エチル-2-ピリジニル)メチル]チオ]-1H-ベンズイミダゾール (1.2g, 0.0029 モル) の冷却 (-2℃) 溶液に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15ml) 中に溶解した m-クロロ過安息香酸、9.04% (0.56g, 0.0029 モル) を攪拌下に加えた。-2℃で 5 分間攪拌を継続しついで水 (50ml) 中に溶解した  $\text{NaHCO}_3$  (0.75g, 0.0089 モル) を激しい攪拌の下に加えた。2 相を分離し、その  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  相を水 (20ml) で洗浄した。有機相を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$  で) そして溶媒を蒸発させた。残留物を  $\text{CH}_3\text{CN}$  から結晶化させて所望の生成物 (0.68

g, 57%) を得た。融点 146℃。

実施例 2 a 方法

5-メトキシ-2-[[[4-(4-メチルフエノキシ)-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールの製造

温度を -5℃ に維持しながら  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50ml) 中における 5-メトキシ-2-[[[4-(4-メチルフエノキシ)-2-ピリジニル)メチル]チオ]-1H-ベンズイミダゾール (2.9g, 0.0073 モル) の冷却 (-5℃) 溶液に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20ml) 中に溶解した m-クロロ過安息香酸、8.2% (1.54g, 0.0073 モル) を攪拌下に加えた。この添加の後に水 (30ml) 中に溶解した  $\text{NaOH}$  (0.87g, 0.022 モル) を激しく攪拌しながら加えた。2 相を分離した。その水性相にさらに  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を加え、その pH を 2M  $\text{HCl}$  の添加により 9.5 に調整しついで攪拌しそしてその後各相を分離させた。

有機相を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で)させついで溶媒を蒸発させた。残留物を $\text{CH}_3\text{CN}$ から結晶化させて所望の生成物(1.2g、4.2%)を得た。融点 $121^\circ\text{C}$ 。

前記化合物は胃酸分泌を抑制することが知られており、それ故に消化性潰瘍疾患の治療に使用することができる。

一般式Iを有する置換ベンズイミダゾールの抗分泌活性はある種の崩壊生成物によつて発せられる胃の $\text{H}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATPアーゼの阻害により中介されうることが見出された。この酵素はプロトンを経中に送り込む役目を果している。

最近、ある種の「結腸 $\text{K}^+$ -ATPアーゼ」酵素は結腸の遠心部分に存在することが示された(M.O. Gustin氏等による「J. Biol. Chem.」第256巻第10651~10656頁(1981年)を参照されたい)。「結腸 $\text{K}^+$ -ATPアーゼ」は結腸上皮細胞の尖端刷子縁膜中に位置し、これは結腸の粘膜

側面から漿膜側面への $\text{K}^+$ の吸収性膜透過運動の役目を帯びている。すなわちこの酵素は結腸中の粘膜関門を横切る電解質バランスにとつて非常に重要であると思われる。

前記2種の酵素、胃の $\text{H}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATPアーゼおよび結腸の $\text{K}^+$ -ATPアーゼは類似しているが、しかし同一ではない作用機構を有するものと思われる。壁細胞中に存在する胃の $\text{H}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATPアーゼは胃上皮による $\text{HCl}$ の分泌において中心的役割を有する。しかしながら、プロトンが結腸によつて分泌されるという証拠は全くない。

前述のように、電解質バランスは下痢状態を伴う疾患では非常にしばしば妨害される。すなわち結腸の $\text{K}^+$ -ATPアーゼ酵素に影響を及ぼす化合物は下痢を伴う疾患の治療において治療学上価値あるものと期待されう。

ここで書くべきことに、結腸の $\text{K}^+$ -ATPアーゼ

酵素も一般式Iを有する置換ベンズイミダゾールの前記崩壊生成物によつて試験管内において強力に阻害されるということが見出された。かかる崩壊生成物が胃腸管の生体内通過中に生成されるため(生成の割合は2つの芳香族環中の置換基並びに周囲の $\text{pH}$ : $\infty$ に左右される)、一般式Iを有する化合物が下痢疾患に治療効果を有する。かかる疾患の例としては例えばコレラ、パラチフス旅行者の下痢およびトキシン生起の下痢のような炎症性腸疾患を挙げることができるが、さらに例えば潰瘍性大腸炎および局所性回腸炎のようなその他の腸疾患も挙げることができる。

式Iを有する置換ベンズイミダゾールは遊離塩基またはその製薬的に許容しうる塩のいずれかとして使用でき、それらのすべては本発明範囲内に包含される。すなわち塩基性、中性また

は混合塩がヘミ、モノ、セスキまたはポリ水和物と同様に得られる。アルカリ性塩の調製ではベンズイミダゾールを $\text{NaOH}$ 、 $\text{NaOR}$ 、 $\text{NaNH}_2$ 、 $\text{NaHR}_2$ 、 $\text{Mg}(\text{OR})_2$ 、 $\text{LiOH}$ 、 $\text{KOH}$ 、 $\text{LiOR}$ 、 $\text{LiNH}_2$ 、 $\text{LiNR}_2$ 、 $\text{KOR}$ 、 $\text{KNH}_2$ 、 $\text{KMR}_2$ 、 $\text{Ca}(\text{OR})_2$ 、 $\text{CaH}_2$ 、 $\text{Ti}(\text{OR})_4$ 、 $\text{TiH}_4$ または $\text{H}_2\text{N}-\text{C} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{NH} \\ \searrow \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ (但し、式中Rは1~4個の炭素原子を有するアルキル基である)と反応させる。一般式Iを有する好ましい化合物は以下のとおりである。

- I.  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ のうちの少なくとも1つが水素およびアルキル(ここでアルキルは前述の定義を有する)以外である化合物、
- II.  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ のうちの少なくとも1つが水素、アルキルおよびアルコキシ(ここでアルキルおよびアルコキシは前述の定義を有する)以外である化合物、
- III.  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ のうちの多くて2つ

が水素、アルキルおよびアルコキシ（ここでアルキルおよびアルコキシは前述の定義を有する）以外である化合物、

IV.  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  のうちのたつた1つが水素、アルキルおよびアルコキシ（ここでアルキルおよびアルコキシは前述の定義を有する）以外である化合物、

V. 好ましくは  $R^2$  が水素、アルキルまたはアルコキシ（ここでアルキルおよびアルコキシは前述の定義を有する）以外の基である化合物、

VI. 好ましくは  $R^1$  が水素、アルキルまたはアルコキシ（ここでアルキルおよびアルコキシは前述の定義を有する）以外の基である化合物、

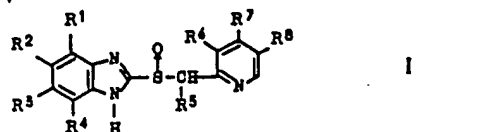
VII. 好ましくは  $R^2$  が水素、アルキルまたはアルコキシ以外の基でありそして  $R^1$ 、 $R^3$  および  $R^4$  が水素またはアルキル（ここでアルキルおよびアルコキシは前述の定義を有する）である

化合物、

VIII. 好ましくは  $R^2$  が水素、アルキルまたはアルコキシ（ここでアルキルおよびアルコキシは前述の定義を有する）以外の基でありそして  $R^1$ 、 $R^3$  および  $R^4$  が水素である化合物。

式 I を有する特に好ましいベンズイミダゾールは以下の表 1 に示された化合物であり、その中で最初に記載の化合物、オメプラゾールの使用は本発明を実施すると現在知られている最良法であると考えられる。

表 1



| $R^1$           | $R^2$                            | $R^3$           | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$           | $R^7$            | $R^8$           |
|-----------------|----------------------------------|-----------------|-------|-------|-----------------|------------------|-----------------|
| H               | OCH <sub>3</sub>                 | H               | H     | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| H               | CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H               | H     | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| CH <sub>3</sub> | COOH                             | CH <sub>3</sub> | H     | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |

| $R^1$                         | $R^2$              | $R^3$                         | $R^4$           | $R^5$ | $R^6$           | $R^7$                           | $R^8$                         |
|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------|-------|-----------------|---------------------------------|-------------------------------|
| CH <sub>3</sub>               | COCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>               | H               | H     | CH <sub>3</sub> | H                               | CH <sub>3</sub>               |
| OH                            | COOCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | H               | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub>               |
| OCH <sub>3</sub>              | Br                 | OCH <sub>3</sub>              | H               | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub>               |
| OCH <sub>3</sub>              | Br                 | OCH <sub>3</sub>              | H               | H     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                 | H                             |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CN                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H               | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub>               |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CN                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H               | H     | CH <sub>3</sub> | OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | CH <sub>3</sub>               |
| Cl                            | Cl                 | Cl                            | H               | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub>               |
| COCH <sub>3</sub>             | CH <sub>3</sub>    | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub> | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub>               |
| F                             | Cl                 | H                             | Cl              | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub>               |
| -CH=CH-CH=CH-                 | -CH=CH-CH=CH-      | H                             | H               | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub>               |
| -CH=CH-CH=N-                  | H                  | H                             | H               | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub>               |
| -CH=CH-CH=CH-                 | H                  | H                             | H               | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub>               |
| H                             | -CH=CH-CH=CH-      | H                             | H               | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub>               |
| CH <sub>3</sub>               | CN                 | CH <sub>3</sub>               | H               | H     | CH <sub>3</sub> | OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | CH <sub>3</sub>               |
| H                             | COOCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | H               | H     | H               | OCH <sub>3</sub>                | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| H                             | BOCH <sub>3</sub>  | H                             | H               | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub>               |
| H                             | NO <sub>2</sub>    | H                             | H               | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub>               |
| H                             | CF <sub>3</sub>    | H                             | H               | H     | H               | O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | CH <sub>3</sub>               |
| H                             | Cl                 | H                             | H               | H     | H               | O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H                             |

| $R^1$ | $R^2$              | $R^3$           | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$           | $R^7$                           | $R^8$           |
|-------|--------------------|-----------------|-------|-------|-----------------|---------------------------------|-----------------|
| H     | COCH <sub>3</sub>  | H               | H     | H     | CH <sub>3</sub> | O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H               |
| H     | COCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | H     | H     | H               | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub> |
| H     | COOCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H     | H     | H               | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub> |
| H     | COOCH <sub>3</sub> | H               | H     | H     | H               | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub> |
| H     | COOH               | CH <sub>3</sub> | H     | H     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                 | H               |
| H     | COOCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H     | H     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                 | H               |
| H     | COCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | H     | H     | CH <sub>3</sub> | H                               | CH <sub>3</sub> |
| H     | COCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | H     | H     | H               | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub> |
| H     | COCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | H     | H     | H               | OCH <sub>3</sub>                | H               |
| H     | COOCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H     | H     | H               | OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H               |
| H     | COOCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H     | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                | H               |
| H     | COOCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H     | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub> |
| H     | COOCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H     | H     | H               | OCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub> |
| H     | COOCH <sub>3</sub> | H               | H     | H     | CH <sub>3</sub> | H                               | CH <sub>3</sub> |
| H     | COOCH <sub>3</sub> | H               | H     | H     | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub> |



| R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>                   | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | R <sup>7</sup>    | R <sup>8</sup>                |
|-----------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-------------------|-------------------------------|
| H               | COCH <sub>3</sub>                | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub> | OOCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               |
| H               | OL                               | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>               |
| H               | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>               |
| OP <sub>3</sub> | H                                | H              | H              | H              | H               | OOCH <sub>3</sub> | H                             |
| OP <sub>3</sub> | H                                | H              | H              | H              | OH <sub>3</sub> | OOCH <sub>3</sub> | H                             |
| OP <sub>3</sub> | H                                | H              | H              | H              | H               | OCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>               |
| OP <sub>3</sub> | H                                | H              | H              | H              | OH <sub>3</sub> | OOCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               |
| H               | OP <sub>3</sub>                  | H              | H              | H              | H               | OOCH <sub>3</sub> | H                             |
| H               | CP <sub>3</sub>                  | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub> | OOCH <sub>3</sub> | H                             |
| H               | CP <sub>3</sub>                  | H              | H              | H              | H               | OCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>               |
| H               | CP <sub>3</sub>                  | H              | H              | H              | OH <sub>3</sub> | OOCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               |
| H               | -CH-CH-CH-CH-                    | H              | H              | H              | H               | H                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| CH <sub>3</sub> | H                                | OL             | H              | H              | H               | H                 | H                             |
| H               | OOCH <sub>3</sub>                | H              | H              | H              | H               | H                 | H                             |
| H               | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H              | H              | H              | H               | H                 | H                             |
| H               | Br                               | H              | H              | H              | H               | H                 | H                             |
| H               | OL                               | H              | H              | H              | H               | H                 | CH <sub>3</sub>               |
| H               | OP <sub>3</sub>                  | H              | H              | H              | H               | H                 | H                             |
| H               | OL                               | H              | H              | H              | H               | H                 | H                             |

| R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | R <sup>7</sup>    | R <sup>8</sup>  |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| OL             | H              | H              | H              | H              | H               | H                 | H               |
| H              | -OO-△          | H              | H              | H              | H               | OOCH <sub>3</sub> | H               |
| H              | -OO-△          | H              | H              | H              | H               | OH <sub>3</sub>   | H               |
| H              | -OO-△          | H              | H              | H              | H               | OOCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| H              | -OO-△          | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub> | H                 | H               |
| H              | -OO-△          | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub> | OOCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| H              | -OO-⊙-P        | H              | H              | H              | H               | OOCH <sub>3</sub> | H               |

## 薬理試験

一般式Ⅰを有する置換ベンズイミダゾールの結腸K<sup>+</sup>-ATPアーゼに及ぼす阻害効果を評価するために、本発明者等はウサギ(rabbit)の下行結腸から酵素を調製するに際して1化合物すなわちオメプラゾールを試験した。

オメプラゾールの場合活性崩壊生成物を生成させる最も有効な方法はオメプラゾールを酸溶液中で分解させることである。すなわちオメプラゾールは酸中で分解されてから酵素に添加さ

れた。

## 実験操作

## 下行結腸からの調製

ウサギの下行結腸からウバイン感受性のないカリウム刺激されたATPアーゼを単離しかつその特徴を調べるために以下の調製を実施した。

尖端刷子膜を、Gustin M.O.氏等による「J.Biol.Chem.」第256巻、第10651~10656頁(1981年)に記載の方法によつていく分修正してウサギの下行結腸上皮から調製した。

体重2~3kgの2匹のアルビノ雄ウサギをその耳静脈中にメブマル(mebumal)を注射することにより殺した。直腸から測定して長さが30~35cmの所にある結腸の一切片を取り出し、氷冷0.15M NaOLでその内容物がなくなるまですすぎついてガラス板上で反転させた。ついてその組織を2片に分けた。これらの反転されたセ

グメントを一端で結び、針無しの20ml注射器を使用して30mM NaOL、5mM Na<sub>3</sub>EDTAおよび8mM Hepes/Trisを含有する氷冷バッファー(pH7.6)でそれらが膨張するまで満たし、その時点で他の端を結びつけた。これらの腸を同一の氷冷pH7.6バッファーを含有する500ml遠心管に移した。この管をアイスボックス中に置き、2600osc/分で2時間振盪させた。ついてその培養培地を200mmメッシュのナイロンネットを通して濾過して残屑を除去した。

上皮細胞の沈降はベックマンJ2-21遠心機で4℃で10分間、500xgでの遠心分離をなすことにより実施された。ペレット化細胞を使用直前に1mM Na<sub>3</sub>EDTA含有の250ml溶液中で再懸濁し、4℃で80Lを用いてpH8.3に調整した。ついて細胞をワーリングブレンダー(Waring Blender)中で28秒間均質化することにより崩

粗した。刷り液を沈降させるために生成するホモジネートを、JA-17 ローターを有するベックマン J2-21 遠心機を用いて  $750 \times g$  の遠心力で  $4^{\circ}\text{C}$ 、10 分間遠心分離した。ペレットを一括にし、前述のように  $1\text{mM Na}_3\text{EDTA}$  含有の  $40\text{mM}$  媒体中に再懸濁しそして再遠心分離した。刷り液ペレット ( $P_2$ ) を  $3.33\text{mM}$  の同一培地中に再懸濁し、これに  $2.7\text{mM}$  の密度勾配培地 (パーコール (Percoll)、Pharmacia 社製) を混合により添加した。パーコール培地をベックマン J2-21 遠心機を用いて  $40000 \times g$  の遠心力で 22 分間中に密度勾配を形成するようにし、膜は沈降してバンドになった。それぞれが  $4\text{mM}$  の 9 個のフラクション (01-09) をパスツールピペットで勾配から注意深く取り出した。パーコールを沈降させるために上記各フラクションを TBT  $6.0\text{mM}$  スイングアウトローター (swing-out rotor) を

に送り出す役割を果たす。特にことわらない限り、その調製は反応開始前に氷上で 10 分間ウバインと共にあらかじめ培養され、ついでその反応は ATP で開始され、混合されそして  $37^{\circ}\text{C}$  で適当な時間培養された。反応は  $3.6\text{mM}$  アンモニウムモリブデートを含有する  $1\text{mM}$  氷冷  $12\text{mM}$  過塩素酸の添加により停止された。  $3\text{mM}$  酢酸ブチルを加えそしてホスホモリブデート錯体を有機相中に抽出するために各試験管をミキサーで 15 秒間振盪した。この錯体の吸光度を試薬ブランクに対して  $320\text{nm}$  において測定した。

膜分解されたオメガラゾールによる阻害

オメガラゾールをメタノール中に溶解して  $20\text{mM}$  の濃度にした。この溶液  $100\mu\text{L}$  をバッファーで  $10\text{mM}$  に希釈して  $0.2\text{mM}$  オメガラゾールおよび  $2\text{mM Na}-\text{アセテート}/\text{HCl}$ 、 $\text{pH} 5.0$  の最終濃度を得た。対照培地はオメガラゾールの存在

有する Konton TOA-65 遠心機中で  $50000\text{rpm}$  において 45 分間遠心分離にかけた。パーコールペレットの頂上に集められた物質を  $5-10$  上下ストロークを有するガラス-テフロンホモジナイザーにより約  $1500\text{rpm}$  で均質化した。

#### ATP アーゼ活性の測定

ATP アーゼ活性は時間単位当たりの酵素により ATP から遊離される  $\text{Pi}$  (遊離ホスフェート) の量として測定された。

検定培地は最終容量  $1\text{mL}$  中に  $10\text{mM KOH}$  の存在または不存在下に  $2\text{mM ATP}$ 、 $2\text{mM MgCl}_2$ 、 $1.84\text{mM Pipes/Tris}$  ( $\text{pH} 7.4$ ) および膜蛋白質を含有した。いくつかの実験では  $10^{-5}\text{M}$  の特異  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP アーゼ阻害剤ウバインが存在した。酵素  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP アーゼは血漿から細胞中に  $\text{K}^+$  を輸送するのと同様に細胞から血漿中に  $\text{Na}^+$  を活発

なしで、同一の方法で調製した。これらの培地を  $37^{\circ}\text{C}$  で 120 分間処置した。反応物を等容量の  $150\text{mM Tris/HCl}$ 、 $\text{pH} 7.4$  の添加により急冷した。対照培地も同様に処置した。

$10\mu\text{g}$  の結腸尖端膜試料を前記急冷溶液と共に  $37^{\circ}\text{C}$  で 10 分間培養して  $1\text{mL}$  の最終容量中における、以下の結果を示す表中に指摘されたオメガラゾールの濃度を得た。 $\text{K}^+$  刺激された ATP アーゼ活性は 10 分間測定した。

表

結腸  $\text{K}^+$ -ATP アーゼに対する膜分解されたオメガラゾールの効果

| 破壊混合物中におけるオメガラゾールの初期濃度 $\mu\text{M}$ | 残留酵素活性 % 平均値 $\pm$ S.D. |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 1.0                                  | $100.0 \pm 5.9$         |
| 2.5                                  | $72.4 \pm 6.0$          |
| 5.0                                  | $31.9 \pm 6.7$          |
| 7.5                                  | $18.6 \pm 5.5$          |
| 10.0                                 | $5.2 \pm 3.2$           |

上記表に  $10 \mu\text{M}$  の濃度を有する混合物がほとんど完全に結腸の  $\text{K}^+$ -ATPアーゼ酵素の活性を阻害するというを示している。すなわちオメプラゾールは結腸中の粘膜壁を横切る電解質バランスが妨害される腸疾患の治療に使用することができる。

#### 製 剤

臨床的に使用するに際しては、本発明化合物は、結腸に達するまでは活性スルホキシド化合物を放たずそして製薬的に許容しうる担体と一緒にスルホキシドを遊離塩基かまたは製薬的に許容しうる無毒性アルカリ塩、例えば  $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  または  $\text{NH}_4^+$  塩 かのいずれかとして含有する製剤の形態で経口投与される。担体は固体、半固体または液体希釈剤あるいはカプセルの形態であることができる。前記方法における放出を制御するための技術は Bogantoft、

クテン、セルロース誘導体またはゼラチン並びに被覆剤例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびポリエチレングリコールワックスと共に混合させることができる。ついで混合物を加工してペレットまたは錠剤にする。こうして調製された製剤の芯を特別に処方された剤皮で被覆してその剤に前述の徐放特性を与える。このコーティングに異なる活性化化合物または存在する活性化化合物の相異なる量を有する各剤を区別するために種々の染料を加えてもよい。

ソフトゼラチンカプセルを調製することができ、それらのカプセルは本発明の活性スルホキシド化合物および植物油の混合物を含有している。ハードゼラチンカプセルは活性スルホキシド化合物の微粒を固形粉末状担体例えばラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、

O.氏等による「Acta Pharm. Suec.」20, 311~314

(1983): "Delivery of drugs to the colon by means of a new microencapsulated oral dosage form" および Dew, M.J. 氏等による (Br. J. Clin. Pharmacol., 14, 405~408 (1982): "An oral preparation to Release Drugs in the Human Colon" 並びにヨーロッパ特許公開第 64485 号明細書中にすでに記載されている。

またこれらの化合物はスルホキシドを上行結腸に運搬するように処方された製剤例えば適当に処方された坐薬、レクタルフオームまたは膀胱の形態で直腸に投与することもできる。通常活性化化合物の量は製剤の 2~50 重量%である。

本発明化合物を経口投与用投与量単位剤形で含有する製剤の調製では、選択した化合物を固形粉末状担体例えばラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、澱粉、アミロペ

ール、馬鈴薯澱粉、コーンスターチ、アミロペクテン、セルロース誘導体またはゼラチンと一緒に含有することができる。これらカプセルは前述のように被覆される。

活性物質の代表的な 1 日当たりの投与量は広範囲で変化し、それは種々の因子例えば各患者の個々の要求、投与経路および疾患に左右される。一般に、経口ないし直腸内投与量は 1 日当たり活性物質 1~500 mg、さらに具体的には 5~1000 mg の量である。

特許出願人 アクテエボラゲット・ヘツスレ

代理人 弁理士 高 木 千



外 2 名

特開昭61-205211(10)

第1頁の続き

⑤Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

// C 07 D 401/12  
C 12 N 9/99  
(C 07 D 401/12  
213:00  
235:00)

7431-4C  
7421-4B

⑦発明者 ビヨルン・モルガン・ スウェーデン国エスー435 00ミヨルソリツケ。ロードボ  
ガブリエル・ヴァルマ ルタル 97  
ーク